



Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

Direktor: Prof. Dr. med. T. Deufel

Adresse: Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik
Erlanger Allee 101
07740 Jena
E-Mail: thomas.deufel@med.uni-jena.de
Internet: <http://www.med.uni-jena.de/ikcl/>

Forschungsprojekte

Forschungsthema:

Anwendung neuer analytischer Methoden in der Labordiagnostik:

TP 1: Identifizierung von Proteinmustern mittels SELDI-TOF-MS zur frühzeitigen Diagnostik und Verlaufskontrolle systemischer, generalisierter Inflammationsreaktionen

TP 2: Ramanspektroskopische Differenzierung und Identifizierung körpereigener Zellen und Mikroorganismen im Liquor für die medizinische Diagnostik

Projektleiter/in: TP 1: Dr. Dr. M. Kiehntopf
TP 2: Prof. Dr. T. Deufel, M. Kiehntopf und Prof. Dr. J. Popp

Mitarbeiter/innen: TP 1: K. Stötzer, B. v. Gönne, in Kooperation mit KAI Prof. K. Reinhart, Dr. F.M. Brunkhorst
TP 2: Prof. Dr. E. Straube (MiBi); M. Harz (IPHT), Dr. P. Rösch (IPHT), K. Stötzer (IKCL)

Schlagwörter: SELDI-TOF-Massenspektrometrie, Sepsis, SIRS, Proteinprofiling, Biomarker, Raman-Spektroskopie, kulturfreier Erregernachweis; Liquor; Zelldifferenzierung; Meningitis

Kurzbeschreibung: Das Gesamt-Projekt richtet sich auf die Integration neuer analytischer Methoden in die Laboratoriumsdiagnostik. Zwei Schwerpunkte sind hierbei die Proteinanalyse mit Hilfe der SELDI-TOF-Massenspektrometrie (TP 1) sowie die Charakterisierung von Zellen (Bakterien, Blutzellen) in Körperflüssigkeiten mit der Raman-Spektroskopie (TP 2). Das TP 1 zielt auf die Identifizierung neuer Biomarker, die eine frühzeitige therapeutische Intervention der generalisierten



Inflammation und Sepsis ermöglichen, und damit zu einer wesentlichen Senkung der SEPSIS-Letalität beitragen. Hierzu werden mittels SELDI-TOF-MS erhaltene Plasmaproteinprofile von Patienten mit SIRS und SEPSIS verglichen. Erste Ergebnisse zeigen eine deutlich verbesserte Spezifität der Diskriminierung dieser Patientengruppen im Vergleich zur konventionellen Diagnostik.

Der schnelle, direkte und empfindliche Nachweis von Bakterien ohne vorherige Anreicherung ist gerade in zellarmen, gering verfügbaren Probenmaterialien noch unzureichend realisiert. Ziel des TP 2 ist daher der Einsatz der Raman-Spektroskopie für eine schnelle medizinische Diagnostik am Beispiel des Nachweises von Bakterien im Liquor cerebrospinalis bei Patienten mit Meningitis.

Förderung durch /

Kennziffer: DGKL (TP1, M. Kiehntopf, T. Deufel)
DFG DE 307/7-1; PO 563/7-1 (TP 2, T. Deufel, J. Popp, M. Kiehntopf)

Laufzeit: DGKL: 2005-2006 (voraussichtliche Verlängerung bis 2007)
DFG: 2005-2008

Forschungsthema:

Planung, Aufbau und Betrieb von Biomaterial-Banken
1. Kompetenznetz Sepsis: Projekt B4 Zentrale Probenbank
2. Erstellung eines generischen Konzepts für den Aufbau und den Betrieb von Biomaterialbanken – Rechtsgrundlagen, Datenschutz, Patienteneinwilligung und Qualität. Teilprojekt 4: Organisation und Qualitätssicherung von Biomaterialbanken

Projektleiter/in: 1. Prof. Deufel, Dr. Dr. M. Kiehntopf
2. Dr. Dr. M. Kiehntopf

Mitarbeiter/innen: K. Stötzer; Dr. K. Boer, Kooperation: Kompetenznetz SEPSIS (SepNet)

Schlagwörter: Biomaterialbank, Kompetenznetz SEPSIS, SEPNET, TMF, Qualitätskontrolle



- Kurzbeschreibung:**
1. Biomaterialbanken stellen in der modernen klinischen Forschung eine unverzichtbare Ressource dar. Im Rahmen des Kompetenznetzes SEPSIS (SepNet) wurde eine zentrale Probenbank aufgebaut in der multizentrisch gesammelte, longitudinal erhobene Proben (Serum, Plasma; DNA) von Patienten mit systemischer Inflammation und SEPSIS archiviert sind.
 2. Im Rahmen des Teilprojektes 4 wurde ein generisches Konzept zur Organisation und Qualitätssicherung von Biomaterialbanken erstellt, das anhand von klar strukturierten Items den Aufbau und Betrieb von BMBs ermöglichen soll

Förderung durch /

- Kennziffer:**
1. BMBF: Förderkennzeichen KI 0106
 2. TMF/BMBF

- Laufzeit:**
1. 2002-2009
 2. 2004-2005

Forschungsthema:

Molekulare- und Zellbiologische Charakterisierung von Spastin (SPG4)
TP 1: Mutationsanalyse, genetische Epidemiologie und molekulare Analyse von Erkrankungsgenen
TP 2: Zellbiologische Untersuchungen zur funktionellen Charakterisierung des Spastin-Gens

- Projektleiter/in:** Dr. C. Beetz; Prof. Dr. T. Deufel
- Mitarbeiter/innen:** cand. med. A. Ehrsam, cand. med. A. Meixner, cand. med. C. Frömmel, cand. med. K. Moutzouris; K. Stein, C. Neumann
Kooperation: PD Dr. P. Hemmerich (FLI Jena); Dr. W. Dubiel (Charité, Berlin); Prof. Dr. M. Bastmeyer (Mannheim); Dr. M. Brodhun (Pathologie); GeneMove-Konsortium (Prof. Dr. Schoels, Tübingen); Dr. med. Auer-Grumbach (Graz); Dr. med. S. Klopstock (LMU München); Klinik für Neurologie UKJ
- Schlagwörter:** familiäre spastische Paraplegie, Mutationen, Kopienzahlanomalien; Funktionelle Genetik; Spastin; Proteasom; intrazelluläres Shuttling; Zellbiologie; Mikrotubuli; Nukleus



Kurzbeschreibung: TP 1: Familiäre spastische Paraplegie ist klinisch und genetisch sehr heterogen. In einer weltweiten Kooperation mit Neurologen analysieren wir Patienten auf das Vorliegen von Mutationen in bekannten FSP-Genen. Eine Vielzahl, größtenteils neuer Punktmutationen und ein Krankheits-beeinflussenden Polymorphismus' wurden im SPG4-Gen nachgewiesen. Ab 2005 wurde eine neue Methodik zur Identifizierung großer Kopienzahlanomalien etabliert; positive Befunde liegen für mittlerweile vier FSP Gene vor.

TP 2: Mutationen in SPG4 (Spastin) sind die häufigste Ursache für familiäre spastische Paraplegie. Ziel unserer Arbeiten ist die Aufdeckung der physiologischen sowie der pathologisch relevanten Funktion(en) von Spastin. Mit zellbiologischen Ansätzen gelang (i) die Aufklärung der intrazellulären Lokalisation, (ii) der Nachweis einer Isoformspezifität einzelner Funktionen, (iii) die Aufdeckung möglicher Pathomechanismen für ausgewählte Mutationen und (iv) die Ermittlung des Abbauweges.

Förderung durch /

Kennziffer: EU (FSP6-2002-LIFESCIHEALTH Spastic Models) (T. Deufel)

Laufzeit: 2000-2007

Forschungsthema:

Mausmodelle für die familiäre spastische Paraplegie (SPG4)

Projektleiter/in: Dr. J. Schickel; Prof. Dr. T. Deufel

Mitarbeiter/innen: Dr. L. Fedorov (CU TT), Dr. C. Beetz; C. Neumann, A. Büschel, K. Stein, Kooperation: G. Casari, E. Rugarli (Mailand); A. Crosby (London)

Schlagwörter: familiäre spastische Paraplegie, Mausmodelle, Spastin

Kurzbeschreibung: Mutationen in SPG4 (Spastin) verursachen autosomal dominante familiäre spastische Paraplegie. Mittels zweier knock-in Modelle (beim Menschen pathogene Mutationen) sowie eines knock-out Modells sollen humanpathogene



Veränderungen im Mausmodell nachvollzogen werden. Ziele sind ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Pathologie sowie, perspektivisch, die Schaffung von Voraussetzungen für molekulare therapeutische Ansätze. Für zwei Modelle wurden injektionsbereite Stammzellen etabliert. Erste chimäre Tiere wurden erzeugt.

Förderung durch /

Kennziffer: EU (FSP6-2002-LIFESCIHEALTH Spastic Models) (T. Deufel), Tom-Wahlig-Stiftung (J. Schickel)

Laufzeit: 2003-2007

Forschungsthema:

Molekulare Charakterisierung von Hirntumoren zur Prognoseoptimierung

Projektleiter/in: Dr. C. Beetz; Prof. Dr. T. Deufel

Mitarbeiter/innen: Dr. med. S. Brodoehl, Dipl.-Biol. S. Bergner, cand. med. T. Hoffmann, H. Kiesewetter, K. Stein, Kooperation: Dr. med. M. Brodhun (Pathologie); Prof. Dr. med. R. Kalff, Dr. med. Ehrwald (Neurochirurgie)

Schlagwörter: Hirntumoren, Diagnose, Prognose, Expressionsprofile, Tumorsuppressorgene

Kurzbeschreibung: Die Morphologie-/Histologie-basierte Diagnose von Hirntumoren ist von begrenzter prognostischer Wertigkeit. Vor diesem Hintergrund erheben wir molekulare Daten auf mRNA- sowie auf Genomebene. Wir konnten zeigen, dass Genexpression in Gliomen mit postoperativer Überlebenszeit korreliert. Darüber hinaus ermittelten wir mittels zweier methodisch unterschiedlicher Ansätze eine diagnostische Relevanz für den Inaktivierungsstatus ausgewählter Tumorsuppressorgene. Die Rolle eines dieser Gene in Gliomen wurde näher charakterisiert.

Förderung durch /

Kennziffer: IZKF Jena (T.P.3.8.) (T. Deufel)

Laufzeit: 2004-2007



weitere Projekte

Forschungsthema:

Analyse von GAA-Trinukleotid-Expansionen im Frataxin/X25-Gen bei Patienten mit Typ II Diabetes und hohem Insulinbedarf

Projektleiter/in: Dr. Dr. M. Kiehntopf

Forschungsthema:

Analyse des Liquor Proteoms und Peptidoms mittels hochaufgelöster Massenspektrometrie

Projektleiter/in: Dr. Dr. M. Kiehntopf, Prof. M. Mann (MPI, Biochemie, München)

Forschungsthema:

Rolle des humanen BBX Gens

Projektleiter/in: Dr. Dr. M. Kiehntopf, Dr. C. Beetz

Forschungsthema:

Assoziationsstudien zur Chronifizierung der Migräne

Projektleiter/in: Dr. med. T. Wieser (Wien); Prof. Dr. T. Deufel

Forschungsthema:

Klinische Evaluation von BNP in der Stratifizierung internistischer Intensivpatienten

Projektleiter/in: Prof. Dr. Pethig (KIM 1); Dr. Dr. M. Kiehntopf

Publikationen der Einrichtung im Berichtszeitraum 2004 und 2005

Beetz C, Brodhun M, Moutzouris K, Kiehntopf M, Berndt A, Lehnert D, Deufel T, Bastmeyer M, Schickel J

Identification of nuclear localisation sequences in spastin (SPG4) using a novel Tetra-GFP reporter system. *Biochem Biophys Res Commun.* 318 (2004), 1079-1084

Beetz C, Hartmann A, Kiehntopf M, Wolf I S, Kalff R, Deufel T, Patt S

Rapid generation of detailed loss of heterozygosity profiles for routine diagnosis of gliomas. *Clin Chem Lab Med.* 42 (2004), 595-601

Patt S, Preussat K, Beetz C, Kraft R, Schrey M, Kalff R, Schonherr K, Heinemann SH

Expression of ether a go-go potassium channels in human gliomas. *Neurosci Lett.* 368 (2004), 249-53

Pfeifer R, Börner A, Figulla HR

Prognose nach Herz-Kreislaufstillstand - Prognostische Aussagen und Grenzen klinischer Parameter und der Neuroproteine - Neuronenspezifische Enolase und Protein S 100. *Intensivmedizin und Notfallmedizin.* 41 (2004) 3, 171-180



Marx M, Plank C, Zimmermann B, Graupner M, Kiehntopf M, Dotsch J
End-stage renal failure as manifestation of adolescent cystinosis. *Eur J Pediatr.* 163 (2004), 260-261

Zimmermann C, Winnefeld K, Streck S, Roskos M, Haberl RL
Antioxidant status in acute stroke patients and patients at stroke risk. *Eur Neurol.* 51 (2004), 157-161

Hansch A, Frey O, Hilger I, Sauner D, Haas M, Schmidt D, Kurrat C, Gajda M, Malich A, Brauer R, Kaiser WA
Diagnosis of arthritis using near-infrared fluorochrome Cy5.5. *Invest Radiol.* 39 (2004), 626-632

Deufel T, Geßner R, Lackner KJ, Schwab M, Steimer M, Steiner M, von Ahsen N, Kiehntopf M

Richtlinie: Labormedizinische Diagnostik bei der Therapie mit TPMT (Thiopurin-S-Methyltransferase)-abhängigen Pharmaka. *Lab Med.* 28 (2004), 477–482

Franke UF, Wittwer T, Kaluza M, Albert M, Becker V, Roskos M, Lessel M, Wahlers T

Evaluation of isolated lung perfusion as neoadjuvant therapy of lung metastases using a novel in vivo pig model: II. High-dose cisplatin is well tolerated by the native lung tissue. *Eur J Cardiothorac Surg.* 26 (2004), 800-806

Beetz C, Brodoehl S, Patt S, Kalff R, Deufel T

Low expression but infrequent genomic loss of the putative tumour suppressor DBCCR1 in astrocytoma. *Oncol Rep.* 13 (2005), 335-340

Pfeifer R, Börner A, Krack A, Sigusch HH, Surber R, Figulla HR

Outcome after cardiac arrest: predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specific enolase and protein S-100 and the Glasgow Coma Scale. *Resuscitation.* 65 (2005) 49-55

Lupp A, Karge E, Danz M, Deufel T, Oelschlager H, Klinger W

Single and chronic administration of ciprofibrate or of ciprofibrate-glycinate in male Fischer 344 rats: comparison of the effects on morphological and biochemical parameters in liver and blood. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 30 (2005) 3, 203-18

Seidel C, Deufel T, Jahreis G

Effects of fat-modified dairy products on blood lipids in humans in comparison with other fats. *Ann Nutr Metab.* 49 (2005) 1, 42-8

Drinda S, Neumann T, Pohlmann G, Vogelsang H, Stein G, Wolf G, Hein G

The response of skin perfusion and of rheological and immunological variables to intravenous prostanoid administration in Raynaud's phenomenon secondary to collagenosis. *Vasa.* 34 (2005) 4, 243-9

John U, Ullrich S, Roskos M, Misselwitz J



Two-hour postdose concentration: a reliable marker for cyclosporine exposure in adolescents with stable renal transplants. *Transplant Proc.* 37 (2005) 3, 1608-11